Aus der Röntgendiagnostischen Abteilung
der Medizinischen Klinik A
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Dr. W. Schneider)

Aussagewert und Nutzen der Knochenszintigraphie bei Mammakarzinompatienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Dieter Bornschlegl

1982

LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0112

Aus der Röntgendiagnostischen Abteilung
der Medizinischen Klinik A
der Universität Düsseldorf
(Direktor Dr. W. Schneider)

Aussagewert und Nutzen der Knochenszintigraphie bei Mammakarzinompatienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Dieter Bornschlegl
1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan der
Medizinischen Fakultät
Gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
Gez.: Prof. Dr. Jungblut

Korreferent
Gez.: Prof. Dr. Günther

Meiner Tante Hilde gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Material und Methoden

III. Ergebnisse

A) Allgemeine Untersuchungen zum Krankengut
1.) Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation
2.) Histologie des Primärtumors
3.) Beidseitiges Mammakarzinom
4.) Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation

B) Allgemeine Untersuchungen zur Metastasierung
1.) Lokalisation der ersten nachgewiesenen Metastasen
2.) Häufigkeit der einzelnen Metastasierungsgruppen
3.) Häufigkeit der Fernmetastasierungsorte
4.) Obduktionsberichte
5.) Verteilungsmuster der Knochenmetastasen

C) Untersuchungen zur Knochenszintigraphie
1.) Perioperative Knochenszintigramme
2.) Häufigkeit des Auftretens von Knochenmetastasen nach positivem bzw. fraglich positivem Szintigramm
3.) Zeitliche Beziehung zwischen röntgeno-

UNIV. LEIDEN DKL.

logischem und szintigraphischem Nachweis von Knochenmetastasen
4.) Umschlag eines positiven in einen negativen Szintigraphiebefund im Laufe einer Therapie bei weiterhin bestehendem positiven Röntgenbefund
5.) Therapieänderungen infolge eines szintigraphischen Nachweises von Knochenmetastasen

IV. Diskussion

V. Schlußfolgerung

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

Lebenslauf

I. Einleitung und Fragestellung

Seit 1975 werden in der röntgendiagnostischen Abteilung der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf Knochenszintigramme bei Mammakarzinompatienten durchgeführt.
In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse der hiesigen szintigraphischen Untersuchungen ausgewertet werden. Besonders interessierte die Frage, ob und welche Auswirkungen die Szintigramme auf die Therapie des Mammakarzinoms hatten. Ferner wurden Angaben über Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation, Histologie des Primärtumors etc. ausgewertet, um einen Überblick über das Krankengut zu gewinnen und um eine Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen zu gewährleisten.
Das Mammakarzinom gehört zu den Tumoren, die häufig in die Knochen metastasieren. Daher sind Untersuchungen zur Beurteilung des Skelettstatus von großer Bedeutung, insbesondere auch deswegen, weil Knochenmetastasen über einen längeren Zeitraum hinweg asymptomatisch sein können (16, 33).
Als am häufigsten angewandte Untersuchungsmethoden zur Diagnose von Knochenmetastasen stehen uns die Röntgendiagnostik und in neuerer Zeit die Knochenszintigraphie zur Verfügung.
Die Röntgenuntersuchung erlaubt infolge der hohen Strahlenabsorption des Kalziums eine Darstellung des Skelettsystems. Das Röntgenbild ist in der Lage, morphologische Veränderungen aufzuzeigen, die Rückschlüsse auf das Vorliegen pathologischer Prozesse erlauben (7).
Die Darstellung des Skeletts im Knochenszintigramm beruht auf der Affinität von Radionukliden

bzw. von Tracersubstanzen, welche mit Radionukliden gekoppelt sind, zum Skelettsystem und der folgenden extrakorporalen Registrierung der emittierten Strahlung.
Bei einer auf einem Skelettszintigramm erkennbaren erhöhten Radioaktivitätsanreicherung handelt es sich um die bildliche Darstellung eines Knochenbezirkes mit vermehrtem Knochenanbau, vermehrter Blutzufuhr und erhöhter Oberflächenaktivität, wobei die einzelnen Faktoren je nach vorliegender Knochenpathologie verschieden stark ins Gewicht fallen können (8).
Knochenmetastasen gehören zu den Skelettaffektionen, welche zu einer im Szintigramm erkennbaren Radioaktivitätsanreicherung führen, wobei sowohl osteolytische als auch osteoplastische Metastasen einen positiven Szintigraphiebefund bewirken.
Aber auch andere Skelettaffektionen wie Osteomyelitis, Osteoporose, degenerative Skelettaffektionen, Morbus Paget etc. können eine Radioaktivitätsanreicherung hervorrufen.
Hieraus ergibt sich, daß eine im Szintigramm erkennbare Radioaktivitätsanreicherung eine unspezifische Bedeutung hat und keine Schlüsse auf die zugrundeliegende Ätiologie oder Pathogenese einer Skelettaffektion ziehen läßt. Sie gewinnt allerdings große Bedeutung bei Kenntnis der Anamnese, des Verteilungsmusters der Anreicherung und bei Ausschluß entzündlicher, degenerativer und traumatischer Veränderungen durch das Röntgenbild.

II. Material und Methoden

In der Zeit von Juni 1975 bis April 1980 wurden in der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf bei 265 Mammakarzinompatienten Knochenszintigramme für Kliniken der Universität angefertigt. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden retrospektiv anhand der Krankengeschichten und der Befunde gewonnen. 20 Unterlagen waren nicht auffindbar, so daß nur 245 Akten durchgesehen werden konnten. Die Krankengeschichten befanden sich in den Archiven der Medizinischen Klinik A, der Medizinischen Kliniken C, D, E, der Chirurgischen Klinik, der Strahlenklinik und am häufigsten in der Frauenklinik.
Der zur Knochenszintigraphie verwendete Tracer war Methylen - Diphosphonat gekoppelt mit 10 mCi 99m Technetium. Nach einer Stunde Wartezeit wurde im allgemeinen mit der Registrierung der Aktivität begonnen. Zur Aufzeichnung wurde ein Scintimat 2 der Firma Siemens benutzt. Routinemäßig untersucht wurden die gesamte Wirbelsäule, das obere Humerusdrittel, das Sternum, die Rippen, das Becken sowie das obere Femurdrittel. Alle anderen Knochenbezirke wurden nur nach Anforderung aufgezeichnet.
Wegen Zuordnungsschwierigkeiten wurden die Fälle, bei welchen ein beidseitiges Mammakarzinom vorlag, bei den Abhandlungen über Histologie des Primärtumors und über Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation sowie bei allen Untersuchungen über Zeitspannen nach der Operation nicht ausgewertet.

Metastasen wurden nur angeführt, wenn sie als ge-

sichert erachtet werden konnten. Zweifelhafte Befunde wurden nicht berücksichtigt.
Die im Untersuchungsgut aufgetretenen Metastasen wurden in drei Gruppen eingeteilt.

a) Lokalrezidive und regionäre Karzinomrezidive
b) Knochenmetastasen
c) Fernmetastasen außer Knochenmetastasen (Metastasen in Lunge, Leber etc.)

Es wurden also die Lokalrezidive und die regionären Karzinomrezidive zu einer Gruppe zusammengefaßt. Die Fernmetastasen wurden unterteilt in Knochenmetastasen und in sonstige Fernmetastasen.

Die Resultate der Szintigramme wurden anhand der geschriebenen Berichte in drei Gruppen eingeteilt.

a) Negatives Szintigramm. Kein Metastasenverdacht.
b) Fraglich positives Szintigramm. Die beobachtete Radioaktivitätsanreicherung könnte einer Metastasierung entsprechen.
c) Positives Szintigramm. Es wird eine Knochenmetastasierung angenommen.

III. Ergebnisse

A) Allgemeine Untersuchungen zum Krankengut

1.) Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation

Das Durchschnittsalter von 243 Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 51 Jahre und 6 Monate. Die Spannweite reichte von 27 bis zu 86 Jahren. Die Differenz zwischen der Gesamtpatientenzahl von 245 und den hier angeführten 243 Patienten ergibt sich daraus, daß bei 2 Kranken keine Operation durchgeführt wurde. Bei beidseitigem und nicht gleichzeitigem Mammakarzinom wurde die erste Operation als Bezugspunkt gewählt.

Alter in Jahren	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Häufigkeit	5	29	65	85	47	11	1

Tabelle 1. Durchschnittsalter von 243 Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

Der überwiegende Anteil der Operationen wurde bei Patienten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr durchgeführt.

2.) Histologie des Primärtumors

Angaben über die Histologie des Primärtumors fanden sich bei 169 Patienten. Faßt man Carcinoma

scirrhosum, Carcinoma solidum und Carcinoma adenomatosum zu einer Gruppe zusammen, so stellt diese 143 von 169 histologischen Untersuchungsergebnissen (84 %). Die genaue Aufteilung zeigt Tabelle 2.

Histologie	Häufigkeit
Ca. solidum simplex	68
Ca. scirrhosum	60
Ca. medullare	17
Ca. adenomatosum	15
Intraduktales Ca.	7
Schleimbildendes Ca.	2

Tabelle 2. Histologie des Primärtumors bei 169 Patienten.

3.) Beidseitiges Mammakarzinom

Ein Befall beider Brüste kam bei 24 Erkrankten vor. Das sind 9,8 % aller 245 Fälle.
Gleichzeitig trat ein beidseitiges Mammakarzinom dreimal auf (1,2 % aller 245 Fälle), nicht gleichzeitig hingegen bei 21 Patienten (8,6 % aller 245 Fälle).

4.) Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation

Angaben hierzu fanden sich bei 167 Patienten. Es hatten 96 von diesen 167 Patienten einen histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation.

B) Allgemeine Untersuchungen zur Metastasierung

1.) Lokalisation der ersten nachgewiesenen Metastasen

Bei 124 von 245 an Brustkrebs erkrankten Frauen fanden sich in den Krankenblättern Angaben über Metastasen, die als gesichert erachtet werden konnten. Es soll untersucht werden, an welchen Körperabschnitten Metastasen zuerst auftraten. Die Karzinommetastasen wurden, wie bereits im Kapitel über Material und Methoden erwähnt, in drei Gruppen eingeteilt.

a) Lokalrezidive und regionäre Karzinomrezidive
b) Knochenmetastasen
c) Sonstige Fernmetastasen (Lungenmetastasen, Lebermetastasen etc.)

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, kam es vor, daß nicht nur an einer Körperregion das Erstauftreten einer erneuten Tumorausbreitung diagnostiziert wurde, sondern an mehreren Stellen gleichzeitig.

Die Häufigkeitsangaben der Tabelle 3 wurden mit dem folgenden Zeichen " versehen, wenn die Metastasierung in den Knochen beim Erstauftreten von Metastasen beteiligt war.

Lokalisation	Häufigkeit
Lokalrezidiv und regionäres Karzinomrezidiv	48
Knochenmetastasen	32 "
Sonstige Fernmetastasen	20
Knochenmetastasen und sonstige Fernmetastasen gleichzeitig	15 "
Lokalrezidiv und regionäres Karzinomrezidiv sowie sonstige Fernmetastasen gleichzeitig	4
Alle drei Metastasierungsgruppen gleichzeitig	3 "
Knochenmetastasen sowie Lokalrezidiv und regionäres Karzinomrezidiv gleichzeitig	2 "

Tabelle 3. Ort der ersten nachgewiesenen Metastasierung bei 124 Patienten

Die Gruppe der Lokalrezidive und regionären Karzinomrezidiven war in 48 von 124 Fällen und somit am häufigsten erstes Anzeichen für eine Metastasierung.
Schon an zweiter Stelle der Häufigkeit folgte die Knochenmetastasierung. Rechnet man die Fälle hinzu, bei denen die Knochenmetastasierung gleichzeitig mit anderen Metastasen entdeckt wurde, so ergibt sich, daß der Nachweis von Tumorabsiedelungen im Knochen bei 52 von 124 Patienten Anzeichen für den Beginn eines erneuten Tumorwachstums war.

Das Auftreten von Metastasen wurde im Durchschnitt 45 Monate nach der Operation nachgewiesen. Die Spannweite reichte hierbei von einem bis zu 204 Monaten. Näheres zeigt Tabelle 4.

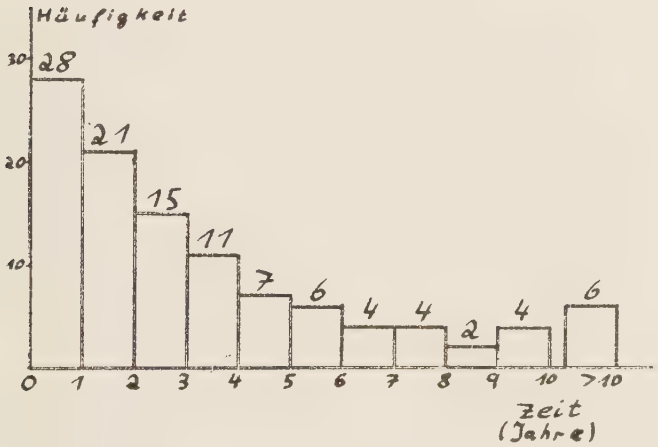

Tabelle 4. Zeitliche Verteilung des ersten Auftretens von Metastasen nach der Operation des Primärtumors bei 108 Patienten

In dieser Tabelle wurden von den 124 Patienten mit Metastasen 16 Patienten wegen Zuordnungsschwierigkeiten nicht berücksichtigt. Hier lag entweder ein beidseitiges und nicht gleichzeitiges Mammakarzinom vor oder es handelte sich um Patienten, bei denen keine Operation vorgenommen wurde.

2.) Häufigkeit der einzelnen Metastasierungsgruppen

Bei 124 von 245 Patienten traten Metastasen auf. Die Einteilung in Tabelle 5 erfolgte nach Metastasierungsgruppen. Hatte ein Patient Knochen- und Lungenmetastasen, die nach der hier erfolgten Verfahrensweise zwei unterschiedlichen Metastasierungsgruppen zugerechnet wurden, so wurde dies in Tabelle 5 auch zweimal berücksichtigt. Hatte ein Patient hingegen Lungen- und Lebermetastasen, die hier unter einer Metastasierungsgruppe (in diesem Beispiel unter die Gruppe " Sonstige Fernmetastasen) zusammengefaßt wurden, so wurde dies in der Tabelle auch nur einmal berücksichtigt.

Metastasierungsgruppe	Häufigkeit	durchschnittl. Zeit in Monaten zwischen Op. und Metastasennachweis
Lokal- und regionäres Karzinomrezidiv	63	38
Knochenmetastasen	70	57
Sonstige Fernmetastasen	63	56

Tabelle 5. Häufigkeit der drei Metastasierungsgruppen bei 124 Patienten, sowie durchschnittlicher Abstand zwischen Operation und Nachweis von Metastasen bei 108 Patienten.

Bei 70 von 124 Erkrankten mit metastasierendem Mammakarzinom traten Skelettmetastasen auf. Das sind 56,5 Prozent. Die Gruppe der Knochenmetastasen war somit am häufigsten anzutreffen.

3.) Häufigkeit der Fernmetastasierungsorte

Die Fernmetastasen wurden in dieser Arbeit in zwei Metastasierungsgruppen unterteilt und zwar in "Knochenmetastasen" und in "Sonstige Fernmetastasen".
Tabelle 6 zeigt die Aufgliederung der Gruppe "Sonstige Fernmetastasen".

Metastasierungsort	Häufigkeit
Lunge und Pleura	51
Leber	10
Haut	6
Gehirn	3
Ovar	2
Sonstwo	2

Tabelle 6. Unterteilung der Gruppe "Sonstige Fernmetastasen".

Durch die Aufgliederung der Gruppe der "Sonstigen Fernmetastasen" erkennt man, daß hier der Lungen- bzw. Pleurabefall mit weitem Abstand am häufigsten diagnostiziert wurden. Alle anderen Orte treten demgegenüber in ihrer Häufigkeit weit zurück.

Hebt man die Trennung der Fernmetastasen in zwei Metastasierungsgruppen wieder auf und vergleicht die Angaben in Tabelle 6 mit der Häufigkeit der Knochenmetastasen, die bei 70 von 124 Patienten auftraten, so zeigt sich, daß der Knochen als Fernmetastasierungsort noch häufiger nachgewiesen wurde als Lunge bzw. Pleura.

4.) Obduktionsberichte

In den Krankengeschichten waren Angaben über 36 Sterbefälle enthalten. Bei 18 Todesfällen fanden sich Obduktionsberichte, welche hinsichtlich der Metastasierungsorte ausgewertet wurden.

Metastasierungsort	Häufigkeit
Knochen	14
Lunge und Pleura	11
Leber	8
Lymphknoten	3
Gehirn	2

Tabelle 7. Lokalisation der durch Obduktion bei 18 Patienten nachgewiesenen Metastasen.

Knochenmetastasen fanden sich bei 14 von 18 Obduktionen, womit das Skelett am häufigsten als Metastasierungsort gefunden wurde.

5.) Verteilungsmuster der Knochenmetastasen

Bei 70 Patienten mit metastatischem Knochenbefall wurden 232 Läsionen festgestellt. Der Durchschnitt lag bei 3,4 Knochenläsionen je Patient. Auf welche Knochenabschnitte diese Metastasen verteilt sind, ergibt sich aus Tabelle 8.

Metastasierungsort	Häufigkeit	Häufigkeit in % bezüglich a) 70 Patienten	b) 232 Läsionen
Brustwirbelsäule	54	77	23,3
Becken und Os Sacrum	42	60	18,1
Lendenwirbelsäule	38	54,3	16,4
Rippen	34	48,6	14,7
Proximaler Femur	25	35,7	10,8
Sternum	13	18,6	5,6
Halswirbelsäule	8	11,4	3,5
Schädel	7	10	3,0
Scapula	6	8,6	2,6
Proximaler Humerus	5	7,1	2,2

Tabelle 8. Verteilungsmuster der Knochenmetastasen bei 70 Patienten.

Die Brustwirbelsäule war am häufigsten Sitz von Metastasen.
Die gesamte Wirbelsäule und das Becken waren zusammengenommen Sitz von 142 der 232 Tumorabsiedelungen (61 %). Rechnet man noch die Tumorabsiedelungen der Rippen und der Ober-Schenkel hinzu, so stellen diese Knochenbezirke 201 von 232 Knochenläsionen (87 %).

C) Untersuchungen zur Knochenszintigraphie

1.) Perioperative Knochenszintigramme

Bei 89 Kranken wurde spätestens zwei Monate nach der Operation ein Szintigramm angefertigt. Bei 50 von diesen 89 Patienten konnte anhand der Krankengeschichten der weitere Verlauf über mindestens 6 Monate verfolgt werden. Bei diesen 50 Fällen wurde die Aussage des perioperativen Szintigramms mit weiteren späteren Untersuchungsergebnissen verglichen.

Ergebnis der perioperativen Szintigramme und deren Häufigkeit (in Klammern)	Befund anhand weiterer Untersuchungen nach mindestens 6 Monaten Beobachtungszeit a) Metastasen nachweisbar	b) Metastasen fraglich	c) Metastasen nicht nachweisbar
Szintigramm positiv (1)	-	1	-
Szintigramm fraglich (5)	1	-	4
Szintigramm negativ (44)	2	5	37

Tabelle 9. Ergebnis von 50 perioperativen Knochenszintigrammen und Gegenüberstellung mit dem Befund anhand weiterer Untersuchungen nach mindestens 6 Monaten Beobchtungszeit.

Ein positives bzw. fraglich positives perioperatives Szintigramm war in 6 Fällen zu verzeichnen. Nur einmal konnte der Metastasenverdacht bestätigt werden und einmal blieb der Befund während der Beobachtungszeit fraglich. Der Metastasenverdacht mußte viermal fallengelassen werden.

Von 44 Patienten, die kurz nach der Operation ein negatives Szintigramm hatten, entwickelten zwei Patienten Knochenmetastasen und bei fünf Kranken wurde der Befund fraglich.

2.) Häufigkeit des Auftretens von Knochenmetastasen nach einem positiven bzw. fraglich positiven Szintigramm.

Bei 122 von 245 Patienten fanden sich in den Krankengeschichten positive bzw. fraglich positive Szintigraphiebefunde. Die Szintigramme wurden zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Operation angefertigt. Die 6 perioperativen Szintigramme mit positivem bzw. fraglich positivem Befund wurden in Tabelle 10 nochmals berücksichtigt.
Bei 86 von diesen 122 Patienten mit positivem bzw. fraglich positivem Szintigramm konnte anhand von Angaben im Krankenblatt über weitere Szintigramme, Röntgenaufnahmen und Schmerzangaben eine Wertung des Szintigramms vorgenommen werden. Bei 36 Patienten war dies aufgrund zu kurzer Beobachtungszeit nicht möglich.

	Metastasen nachgewiesen	Klin. Verdacht aufgegeben
Patienten mit einem positiven oder fraglich positiven Szintigramm	61	25

Tabelle 10. Bewertung von positiven bzw. fraglich positiven Knochenszintigrammen bei 86 Patienten anhand weiterer Szintigramme, Röntgenaufnahmen und Schmerzangaben.

In 25 von 86 Fällen mußte der szintigraphisch fundierte Metastasenverdacht aufgegeben werden. Die übrigen 61 bezüglich einer Metastasierung verdächtigen Szintigramme konnten in ihrer Aussage bestätigt werden.

Charakteristisches Beispiel für Fälle, bei denen ein szintigraphischer Metastasenverdacht fallengelassen werden mußte:

Eine 4o Jahre alte Patientin hat im Dezember 1978 eine Ablatio mammae wegen histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom. Im gleichen Monat wurde ein Knochenszintigramm durchgeführt, das als fraglich positiv bewertet wurde. Im Bereich des 9. Brustwirbels war im Knochenszintigramm eine erhöhte Aktivitätsbelegung zu registrieren.
Im folgenden Monat, also Januar 1979, wurde eine Röntgenuntersuchung der unteren Brustwirbelsäule angefertigt, die keinen Anhalt für einen metastatischen Prozeß ergab.

Im Mai 1979 erfolgte eine röntgenologische Untersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie eine weitere szintigraphische Untersuchung, deren Ergebnis beide keinen Metastasenverdacht boten. Nochmals im Oktober 1979 wurde ein Szintigramm durchgeführt, daß wiederum im Hinblick auf eine Metastasierung unauffällig war. Folglich konnte der Metastasenverdacht nicht mehr aufrechterhalten werden.

3.) Zeitliche Beziehung zwischen röntgenologischem und szintigraphischem Nachweis von Knochenmetastasen

In den Krankengeschichten fanden sich bei 61 Patienten Angaben über positive bzw. fraglich positive szintigraphische Befunde, die später durch weitere Untersuchungen bestätigt wurden. Hierbei wiederum war der Untersuchungsablauf bei 45 Patienten dergestalt, daß sowohl Szintigramme als auch Röntgenbilder angefertigt wurden und der zeitliche Abstand beider Untersuchungen nicht größer als 2 Monate war, so daß vom Untersuchungsablauf her die Möglichkeit bestand, daß eine Untersuchungsmethode vor der anderen die Metastasierung hätte anzeigen können
Näheres zeigt Tabelle 11.

	Häufigkeit
Szintigramm und Röntgenbild gleichzeitig positiv	35
Szintigramm vor Röntgenbild positiv	8
Röntgenbild vor Szintigramm positiv	2

Tabelle 11. Zeitliche Beziehung zwischen positivem Szintigramm und positivem Röntgenbild bei 45 Patienten.

In 8 von 45 möglichen Fällen war das Szintigramm vor dem Röntgenbefund metastasenanzeigend. Der durchschnittliche zeitliche Vorsprung des Szintigramms betrug 7 Monate. Die Spannweite reichte von zwei bis zu zwölf Monaten.
Zweimal war der Röntgenbefund vor dem Szintigramm positiv. Allerdings handelte es sich einmal um eine Schädelmetastase, also um ein Knochenteil. das hier nicht routinemäßig untersucht wurde, sondern nur auf Anforderung hin szintigraphisch aufgezeichnet wurde. Das zweite Mal handelte es sich um eine Rippenmetastase.

4.) Umschlag eines positiven in einen negativen Szintigraphiebefund im Laufe einer Therapie bei weiterhin bestehendem positiven Röntgenbefund

Zweimal konnte diese Konstellation beobachtet

werden, Die folgende Fallbeschreibung verdeutlicht diese Aussage.

Im Januar 1974 erfolgt bei der 39 Jahre alten Patientin eine Brustamputation wegen histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom. Die Einteilung nach TNM - System wird als T1 N1 M0 angegeben. Der Operation folgte eine zweimalige Röntgennachbestrahlung.
Im Februar 1976 wird im Knochenszintigramm eine Metastase in der unteren Brustwirbelsäule festgestellt, die im Röntgenbild vom März 1976 als fraglich positiv bezeichnet wird und erst im Röntgenbild vom Juni 1976 eindeutig erkennbar ist.
Als Therapiemaßnahme wird im März 1976 eine Ovarektomie durchgeführt. Im Zeitraum von April 1976 bis April 1977 erfolgt eine Polychemotherapie mit Endoxan, Prednison und Methotrexat. Eine Bestrahlung der unteren Brustwirbelsäule wird im Juli 1976 durchgeführt.
In einem Knochenszintigramm vom Dezember 1976 war die Metastase der Brustwirbelsäule noch zu erkennen, was bei Szintigrammen vom Dezember 1977 und vom Juni 1978 nicht mehr der Fall war. Im Röntgenbild vom April 1978 hingegen war die Läsion der Brustwirbelsäule nach wie vor zu erkennen.

5.) Therapieänderungen infolge eines szintigraphischen Nachweises von Knochenmetastasen

Positive Szintigramme hatten 45 Therapieänderungen zur Folge.

Die 45 Therapieänderungen erfolgten bei 41 Patienten, 4 Patienten hatten jeweils 2 zeitlich auseinanderliegende positive Knochenszintigramme, wobei jedes zu einer Änderung der Therapie führte.

Art der Therapieänderung	Änderung durch Szintigraphie	Änderung durch Szintigraphie + Nachweis anderer Metastasen
Chemotherapie	4	9
Radiatio	10	2
Radiatio und Chemotherapie	3	6
Hormontherapie	2	3
Ovarektomie	1	1
Ovarektomie und Chemotherapie	2	-
Hormon- und Chemotherapie	-	1
Radiatio und Ovarektomie	-	1
	22	23

Tabelle 12. Art und Häufigkeit der Therapieänderungen, die zumindest unter Beteiligung der szintigraphischen Untersuchungsergebnisse erfolgten, bei 45 Patienten.

22 der 45 Therapieänderungen wurden durch Szintigramme allein oder unter Einbeziehung von Röntgenbefunden ausgelöst. In den übrigen 23 Fällen wurden gleichzeitig mit den szintigraphisch nachgewiesenen Knochenmetastasen noch anderweitige Tumormanifestationen wie Lokalrezidive, Lungenmetastasen etc. entdeckt. Hier war das Szintigramm mit seinem Nachweis einer Knochenmetastasierung folglich nur zum Teil für die Therapieänderung verantwortlich.
38 der 45 Therapieänderungen erfolgten nach der erstmaligen szintigraphischen Entdeckung von Knochenmetastasen. In den übrigen 7 Fällen war der szintigraphische Nachweis einer Progression des tumorösen Knochenbefalls Anlaß für eine Therapieänderung.

IV. Diskussion

A 1.) Der überwiegende Anteil der Erkrankungen wurde zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr manifest. Das waren 150 von 243 Fällen (61,7 %). Diese Verteilung stimmt mit Angaben in der Literatur überein (20, 21, 22, 43).

A 2.) Carcinoma scirrhosum, Carcinoma solidum und Carcinoma adenomatosum werden nach Büchner und Grundmann (11) zur Gruppe der " infiltrierenden Milchgangskarzinome mit produktiver Fibrose " zusammengefaßt. Dieser Tumortyp ist nach dieser Literaturquelle mit etwa 80 % der häufigste Karzinomtyp der Brustdrüse.
Dies stimmt mit der hier gefundenen Häufigkeit dieser Gruppe von 143 von 169 histologischen Diagnosen (84 %) weitgehend überein.

A 3.) Die Angaben über die Häufigkeit doppelseitiger Brustkrebse bewegen sich zwischen 0,1 und 2 % für die gleichzeitig entdeckten und zwischen 1 und 12 % für die zweizeitig aufgetretenen malignen Neoplasien (20, 21, 22, 32, 46).
Die hier gefundenen Werte von 1,2 % (3 von 245 Patienten) für die gleichzeitig entdeckten und von 8,6 % (21 von 245 Patienten) für die zweizeitig aufgetretenen Brustkrebse bewegen sich im oberen Bereich der hier angeführten Literaturangaben.

A 4.) Nach Gropp (20) sollen 60 - 70 % aller Mammakarzinome zum Zeitpunkt der Operation bereits axilläre Lymphknotenmetastasen haben. Eine Studie von Berkson et al. (5) ergab eine axilläre Lymphknotenmetastasierung bei 59,7 % (5660 von 9477 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation einen Befall der axillären Lymphknoten).
In dieser Untersuchung hatten 96 von 167 Patienten (58 %) histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation. Es wurde somit hier eine Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen gefunden, die im Rahmen der angeführten Literaturangaben liegt.

B 1.) In der hier vorliegenden Arbeit wurde gefunden, daß Lokalrezidive und regionäre Karzinomrezidive am häufigsten Erstmanifestation einer Metastasierung waren. Das Skelettsystem war am zweithäufigsten Erstmanifestationsort einer Metastasierung.
In einer Studie von Fisher et al. (15) wird diese Reihenfolge der Orte einer Erstmanifestation gleichfalls beobachtet. Nach Schmidt - Mathiesen (39) und Garland (18) soll der Knochenbefall sogar am häufigsten Erstmanifestationsort einer Metastasierung sein. Allerdings gibt Schmidt - Mathiesen bezüglich der Lokal- und regionären Karzinomrezidive wesentlich niedrigere Werte als in dieser Arbeit und den anderen zitierten Literaturstellen an.
Man kann anhand dieser Untersuchung und der angeführten Literaturstellen aussagen, daß das Skelettsystem zu den häufigsten Lokalisationen gehört, wo das Erstauftreten einer erneuten Tumorausbreitung festgestellt wird.

B 2.) Innerhalb der drei definierten Metastasierungsgruppen war die Knochenmetastasierung am häufigsten anzutreffen. Ein Befall des Knochens wurde bei 70 von 124 Patienten metastasierendem Mammakarzinom diagnostiziert.
Das Skelettsystem ist somit nicht nur, wie unter Punkt B 1. abgehandelt, häufig Erstmanifestationsort einer Metastasierung, sondern ist auch unter den insgesamt auftretenden Metastasenlokalisationen mit am häufigsten vertreten (10, 38).

B 3.) Hebt man die in dieser Arbeit durchgeführte Trennung der Fernmetastasen in "Knochenmetastasen " und in "Sonstige Fernmetastasen " wieder auf, so ergibt sich folgendes. Es wurde beobachtet, daß unter den Fernmetastasen die klinisch diagnostizierte Skelettmetastasierung mit Abstand häufiger als der Lungen- bzw. Pleurabefall war. Alle anderen Fernmetastasierungsorte waren demgegenüber, was die Häufigkeit anbelangt, von geringerer Bedeutung.
Ähnliche Ergebnisse finden sich in einigen Literaturstellen (10, 16, 38). Abweichende Zahlenangaben bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Fernmetastasierungsorte finden sich vor allem in Untersuchungen anhand von Autopsien. Näheres hierzu wird unter Punkt B 4. abgehandelt.

B 4.) Bei den meisten Untersuchungen anhand von Obduktionen war der Lungenbefall am häufigsten. Lungenmetastasen wurden je nach Literaturstelle bei 59 - 77 % aller Sektionen festgestellt.
Die Angaben über einen Knochenbefall schwanken zwischen 44 und 85 Prozent (1, 22, 23, 40, 44).

In dieser Untersuchung fanden sich bei 14 von 18 Obduktionen Knochenmetastasen. Der Befall von Lunge und Pleura war demgegenüber nur bei 11 von 18 Fällen zu verzeichnen.
Der hier ermittelte Wert bezüglich der Knochenmetastasierung entspricht den höheren Häufigkeitsangaben in der Literatur hierzu. Allerdings ist bei dieser Aussage die sehr niedrige Anzahl von 18 Obduktionen zu berücksichtigen.

B 5.) In der allgemeinen Aussage, daß die Metastasierung in den Knochen bevorzugt das Becken, die Wirbelsäule, die Rippen und die Oberschenkelknochen betrifft, stimmen alle nachfolgend erwähnten Literaturquellen überein und dies wurde auch in dieser Arbeit gefunden (4, 9, 16, 27, 29, 41, 42).
Größere Unterschiede gegenüber den angeführten Literaturstellen bestehen auch bezüglich des genauen Verteilungsmusters nicht; mit Ausnahme zweier Punkte, die nachfolgend behandelt werden.

Die Häufigkeit von Schädelmetastasen ist in dieser Untersuchung mit 7 von 232 Knochenläsionen geringer als in anderen Studien. Dies dürfte daran liegen, daß dieser Skelettabschnitt nicht zu dem hiesigen szintigraphischen Routineaufzeichnungsprogramm gehörte.
Bemerkenswert ist, daß bei den Wirbelsäulenmetastasen die Häufigkeit des Befalls der Brustwirbelsäule (54 von 232 Knochenläsionen) hier höher ist als diejenige der Lendenwirbelsäule (38 von 232 Knochenläsionen). In den Literaturangaben jedoch ist der Befall der Lendenwirbelsäule durchgehend als weitaus häufiger als der Befall der Brustwirbelsäule beschrieben. Sutherland (41) zum Beispiel fand bei 393 Patienten 628 Knochenläsionen. Hiervon waren 130 Läsionen im Bereich der Lendenwirbelsäule und nur 29 im Bereich der Brustwirbelsäule.

C 1.) Die Angaben über den Wert eines kurz vor oder kurz nach der Operation durchgeführten Knochenszintigrammes klaffen in den bisher erschienenen Publikationen weit auseinander.
Es wird in einigen Veröffentlichungen berichtet, daß perioperative Szintigramme sehr häufig ein positives Ergebnis zeigen, welches sich auch anhand weiterer klinischer Untersuchungen in Laufe der Zeit bestätigt. Die Zahlenangaben bewegen sich je nach Literaturquelle zwischen 10 und 24 Prozent später verifizierter positiver Knochenszintigramme. In diesen Veröffentlichungen wird der Wert von perioperativen Knochenszintigrammen unterstrichen.
Andere Autoren (2, 25, 35) gelangen zu teilweise wesentlich niedrigeren Werten.
Baker et al. (2) zum Beispiel plädieren nur bei Patienten mit Stadium III nach TNM - Klassifikation für die Durchführung von perioperativen Szintigrammen, da sie lediglich in dieser Gruppe häufiger szintigraphisch Knochenmetastasen diagnostizieren konnten.
Gerber et al. (19) fanden ebenfalls niedrigere Werte für später verifizierte positive Szintigramme, stellen allerdings deren Wert als Bezugspunkt für die Bewertung späterer Szintigramme während der Nachsorge heraus. Dies insbesondere deshalb, weil sie im weiteren Beobachtungszeitraum bei 36 % aller Patienten mit ursprünglich negativem Szintigramm einen Wechsel des Szintigraphiebefundes von negativ zu positiv fanden.
Die hier vorliegende Untersuchung ist in ihrem Aussagewert eingeschränkt wegen der relativ niedrigen Anzahl von 50 perioperativen Szintigrammen und der hier gewählten kurzen Mindestbeobachtungszeit von 6 Monaten.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Einschränkungen kann gesagt werden, daß die Berichte über 10 - 24 Prozent später verifizierter positiver perioperativer Szintigramme nicht bestätigt werden können.
Eher könnte man der Aussage zustimmen, daß perioperative Knochenszintigramme als Vergleichswert für weitere szintigraphische Kontrollen während der Nachsorge wertvoll sind. Dies insofern, da hier gefunden wurde, daß innerhalb der Gruppe der 44 Patienten mit einem negativen perioperativen Szintigraphieergebnis der Befund bei 7 Personen während der Beobachtungszeit metastasenanzeigend oder metastasenverdächtig wurde.

C 2.) Bei 86 Patienten mit positivem bzw. fraglich positivem Szintigramm konnte anhand von Angaben im Krankenblatt über weitere Szintigramme und Schmerzangaben eine Wertung des szintigraphischen Metastasenverdachtes erfolgen.
Es stellte sich hierbei heraus, daß in 25 von diesen 85 Fällen der Metastasenverdacht fallengelassen werden mußte.
Die wahrscheinlichste Erklärung zumindest für den Großteil dieser Fälle ist, daß eine im Szintigramm erkennbare Radioaktivitätsanreicherung, welche man als Hinweis auf eine Knochenmetastase deutete, in Wirklichkeit auf eine andere Skelettaffektion wie Osteoporose, degenerative Gelenkaffektionen etc. zurückzuführen ist (2, 3, 8, 28, 31, 35).

C 3.) Da sehr kleine, im Knochengewebe lokalisierte Tumorzellverbände, die im Röntgenbild noch nicht in Erscheinung treten, bereits eine intensive osteogenetische Reaktion auslösen können, ist das Szintigramm sehr häufig positiv bei noch negativem Röntgenbefund (7). Dies erklärt, warum die Skelettszintigraphie oft früher eine Metastasierung in den Knochen anzeigt als das Röntgenbild.
Die größere Sensitivität der Knochenszintigraphie gegenüber der Röntgendiagnostik wird von vielen Autoren festgestellt (6, 14, 16, 36, 37). Joo et al. (24) zum Beispiel fanden bei 75 Patienten mit später nachgewiesenen Metastasen, daß bei 28 Patienten das Szintigramm um 2 - 12 Monate vor dem Röntgenbild den Knochenbefall anzeigte.

Bezüglich dieser Fragestellung konnten in dieser Arbeit 45 Fälle herangezogen werden. Es wurde herausgefunden, daß in 8 Fällen das Szintigramm vor dem Röntgenbild eine Metastasierung in den Knochen anzeigte. Dieses hier gefundene Resultat paßt demzufolge durchaus in die Reihe der angeführten Berichte.
Zweimal war das Röntgenbild eher als das Szintigramm positiv. Hierbei muß man einen Fall streichen, da es sich um eine Metastase des Schädels handelte, die infolge der hiesigen fehlenden Routineaufzeichnung des Schädels im Szintigramm gar nicht erkennbar war. Somit war das Röntgenbild in nur einem von 45 möglichen Fällen eher metastasenanzeigend als das Knochenszintigramm. Ein vor dem Szintigramm positiver Röntgenbefund ist somit wie in dieser Untersuchung und auch in der Literatur angegeben relativ zum umgekehrten Fall selten (13, 24).

C 4.) Zweimal wurde ein ehemals positiver Szintigraphiebefund im Laufe einer Therapie negativ bei einem weiterhin positiven Röntgenbefund. Eine derartige Konstellation wird auch in der Literatur beschrieben und wird dort als abgeheilter Prozeß interpretiert, der infolge einer dauernd gesetzten morphologischen Strukturveränderung im Röntgenbild immer noch zu erkennen ist (7, 12, 24).

C 5.) Bei 70 Patienten wurden Knochenmetastasen nachgewiesen und bei 41 dieser Patienten wurde durch das Ergebnis der Szintigraphie eine Therapieänderung ausgelöst, wobei teilweise noch andere Befunde hierfür eine Rolle spielten. Die Knochenszintigraphie hatte also bei über der Hälfte aller von Knochenmetastasen befallenen Patienten einen Einfluß auf die Therapie. Dies kann man als Bestätigung des Nutzens der angefertigten Szintigramme betrachten.

V. Schlußfolgerung

Die Knochenszintigraphie ist eine wertvolle diagnostische Untersuchungsmethode und sollte bei der Behandlung von Brustkrebspatienten nicht fehlen.
Dies vor allem auch angesichts der Tatsache, daß die Knochenmetastasierung erstes Anzeichen eines erneuten Tumorwachstums sein kann. Ferner ist die Tumorabsiedelung in das Skelettsystem unter den insgesamt auftretenden Metastasen beim Mammakarzinom mit am häufigsten.
Es konnte gezeigt werden, daß das Knochenszintigramm, bedingt durch seine größere Sensitivität, in der Lage sein kann, Knochenmetastasen eher zu erkennen als das Röntgenbild.
Der Hauptnachteil der Knochenszintigraphie beruht auf der relativ hohen Rate von falsch positiven Ergebnissen, die größtenteils auf benigne Skelettaffektionen zurückzuführen sind.
Es empfiehlt sich daher sich nicht auf das Szintigramm allein zu verlassen, sondern den positiven szintigraphischen Befund durch eine Röntgenaufnahme abklären zu lassen. Knochenszintigramm und Röntgendiagnostik sind einander ergänzende Maßnahmen.
Wegen ihrer größeren Sensitivität sollte die Skelettszintigraphie in Form der Ganzkörperszintigraphie zuerst durchgeführt werden. Die Knochenbezirke mit einer Radioaktivitätsanreicherung sollten anschließend gezielt röntgenologisch untersucht werden, eventuell unter Anwendung tomographischer Verfahren (34).
Zeigen beide Untersuchungsmethoden Metastasen an,

so sind diese als erwiesen zu betrachten.
Bei szintigraphischem Metastasenverdacht und fehlenden röntgenologischen Anzeichen hierfür sollte wie von vielen Untersuchern (2, 6, 19, 28, 30) vorgeschlagen das Röntgenbild auf benigne Skelettaffektionen hin begutachtet werden. Sollten solche gefunden werden und erachtet man sie als mögliche Ursache der Radioaktivitätsanreicherung, so wird das Szintigramm als negativ gewertet.
Durch dieses Verfahren wird die Aussagekraft eines auch noch nach dieser Kontrolle als positiv angesehenen Szintigramms bei negativem Röntgenbefund erhöht. Dies ist insbesonders von Bedeutung, wenn auch sonstige klinische Hinweise auf eine Metastasierung wie zum Beispiel Schmerzangaben fehlen und das Ergebnis der Szintigraphie einziges Anzeichen für ein erneutes Tumorwachstum und somit einzige Entscheidungsgrundlage für die Frage nach einer etwaigen Therapieänderung mit ihren Folgen ist.
Bei positivem Szintigramm und negativem Röntgenbefund sollte das Szintigramm wiederholt werden. Bei gleichbleibendem Resultat und dem Fehlen einer nicht tumorösen Erklärungsmöglichkeit für die Radioaktivitätsanreicherung spricht dies für eine Metastase.
Diese Auslegung einer derartigen Konstellation gründet sich auf zwei Annahmen.

1.) Die Aussagerichtigkeit eines positiven Knochenszintigramms wird erhöht.
2.) Ein frühzeitigerer Therapiebeginn führt zu besseren Behandlungsergebnissen.

Die hier gefundene Anzahl von Therapieänderungen, die aufgrund oder unter Mitberücksichtigung eines

szintigraphischen Befundes erfolgten, zeigt die Bedeutung an, die die Knochenszintigraphie für die Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms erlangt hat.
Ob aber die Szintigraphie tatsächlich durch eine frühzeitigere Therapieänderung zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen kann, ist jedoch die eigentlich entscheidende Frage, die noch beantwortet werden muß.

VI. Zusammenfassung

Bei 245 Mammakarzinompatienten wurden im Zeitraum von Juni 1975 bis April 1980 Knochenszintigramme angefertigt. Bei 124 Patienten traten Metastasen auf, wobei der Befall des Knochens bei 70 Kranken zu verzeichnen war. Hierbei wiederum war die Knochenmetastasierung in 52 Fällen zumindest eines der ersten diagnostischen Anzeichen auf eine Befundverschlechterung.

Bei 122 Patienten traten positive oder fraglich positive Szintigramme auf. Bei 86 von diesen 122 Fällen konnte anhand weiterer späterer Untersuchungen eine Wertung der szintigraphischen Ergebnisse vorgenommen werden. Hierbei zeigte es sich, daß in 25 von 86 Fällen der Metastasenverdacht fallengelassen werden mußte.

Die Szintigraphie war in 8 von 45 möglichen Fällen um 2 - 12 Monate eher positiv als das Röntgenbild. 45 Therapieänderungen, die unter Beteiligung der Resultate der Knochenszintigraphie erfolgten, waren zu verzeichnen.

VII. Literaturverzeichnis

1.) Abrams, H. L., Spiro, R., Goldstein, N.:
Metastases in carcinoma.
Cancer 3, 74 - 85 (1950)

2.) Baker, R. R., Holmes, E. R., Alderson, P. O., Khouri, N. F., Wagner, H. N.:
An evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastases in primary breast cancer.
Ann. Surg. 186, 363 (1977)

3.) Barth, V.:
Brustdrüse.
Thieme, Stuttgart, 296 - 300 (1979)

4.) Belliveau, R. E., Spencer, R. P.:
Incidence and sites of bone lesions detected by 99m Tc - polyphosphate scans in patients with tumors.
Cancer 36, 359 - 363 (1975)

5.) Berkson, J., Harrington, S. W., Clagett, O. T., Kirklin, J. W., Dockerty, M. B., McDonald, J. R.:
Mortality and survival in surgically treated cancer of the breast: A statistical summary.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 32, 645 (1957)

6.) Bessler, W.:
Bone scanning in breast cancer staging.
In: Montague, A. C. W., Stonesifer, G. L., Lewison, E. F., Bessler, W., Handley, R. S., Siegenthaler, P., Witkin, E.:

Progress in clinical and biological research.
Bd. 12
Liss, New York, 3o3 - 312 (1977)

7.) Bessler, W.:
Szintigraphische Untersuchungen von Knochen und Gelenken.
In: Diethelm, L., Heuck, F., Olsson, O., Strnad, F., Vieten, H., Zuppinger, A.:
Handbuch der Medizinischen Radiologie. Bd. XV Teil 2
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 699 - 735 (1978)

8.) Bessler, W.:
Skelettszintigraphie.
In: Schinz, H. R., Baensch, W. E., Frommhold, W., Glauner, R., Mehlinger, E., Wellauer, I.:
Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Bd 2 Teil 1
Thieme, Stuttgart, 279 - 305 (1979)

9.) Bouchard, J.:
Skeletal metastases in cancer of the breast.
Amer. J. Roentg. 54, 156 - 171 (1945)

10.) Bruce, J., Carter, D. C., Fraser, J.:
Patterns of recurrent disease in breast cancer.
Lancet 1, 433 - 435 (1970)

11.) Büchner, F., Grundmann, E.:
Spezielle Pathologie.
Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 794 - 800 (1979)

12.) Citrin, D. L., Bessent, R. G., Greig, W. R., McKellar, N. J., Furnival, C., Blumgart, L. H.: The application of the 99m Tc phosphate bone scan to the study of breast cancer. Brit J. Surg. 62, 201 - 204 (1975)

13.) De Wilde, A., Frühling, J., Osteaux, M., Jeanmart, l., Henry, J.: Confrontations des résultats de la scintigraphie osseuse et de la radiographie systématique du squelette dans la recherche des métastases au cour de l'évolution des neoplasies mammaires. Journal Belge de Radiologie 59, 131 - 138 (1976)

14.) Ducassou, D., Leccia, F., Bonichon, F., Meynard, G.: La scintigraphie au pyrophosphate de technetium 99m dans la détection des métastases osseuses des cancers du sein. Analyse de 310 examens. Nouv. Presse méd. 6, 1729 - 1732 (1977)

15.) Fisher, B., Ravdin, R. G., Ausman, R. K., Slack, N. H., Moore, G. E., Noer, R. J.: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast. Ann. Surg. 168, 337 - 355 (1968)

16.) Galasko, C. S. B.: Skeletal metastases and mammary cancer. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 50, 3 - 27 (1972)

17.) Galasko, C. S. B.:
The significance of occult skeletal metastases, detected by skeletal scintigraphy, in patients with otherwise apparently "early" mammary carcinoma.
Brit. J. Surg. 62, 694 - 696 (1975)

18.) Garland, L. H.:
The rationale and results of simple mastectomy plus radiotherapy in primary cancer of the breast.
Amer. J. Roentg. 72, 923 - 941 (1954)

19.) Gerber, F. H., Goodreau, J. J., Kirchner, P. T., Fouty, W. J.:
Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast carcinoma.
N. Engl. J. Med. 297,300 - 303 (1977)

20.) Gropp, H.:
Brustdrüse.
In: Koslowski, L., Irmer, W., Bushe, K. A.:
Lehrbuch der Chirurgie
Schattauer, Stuttgart - New York, 369 - 391
(1978)

21.) Gros, C.:
Les maladies du sein.
Masson, Paris, 192 - 197 + 438 - 441 (1963)

22.) Haagensen, C. D.:
Diseases of the breast.
Saunders, Philadelphia - London - Toronto,
426 - 458 (1971)

23.) Jaffe, H. L.:
Tumours and tumourous conditions of the bones and joints.
Lea and Febiger, Philadelphia, 598 - 601 (1958)

24.) Joo, K. G., Parthasarathy, K. L., Bakshi, S. P., Rosner, D.:
Bone scintigramms: Their clinical usefulness in patients with breast carcinoma.
Oncology 36, 94 - 98 (1979)

25.) Khandekar, J. D.:
Role of routine bone scans in operable breast cancer: An opposing viewpoint.
Cancer Treatment Reports 63, 1241 - 1244 (1979)

26.) Kitchen, P. R. B., Andrews, J. T., Buckley, J. D., Russell. I. S., Lichtenstein, M., McLean, K., Forbes, J. F.:
An analysis of bone scintigraphy in early (operable) breast cancer.
Aust. N. Z. Surg. 49, 313 - 316 (1979)

27.) Krishnamurthy, G. T., Tubis, M., Hiss, J., Blahd, W. H.:
Distribution pattern of metastatic bone disease.
J. Amer. med. Ass. 237, 2504 - 2506 (1977)

28.) Komaki, R., Donegan, W., Manoli, R., Yeh, E. L.:
Prognostic value of pretreatment bone scans in breast carcinoma.
Amer. J. Radiology 132, 877 - 881 (1979)

29.) Lenz, M., Freid, J. R.:
Metastases to the skeleton, brain and spinal cord from cancer of the breast and the effect of radiotherapy.
Ann. Surg. 93, 278 - 293 (1931)

30.) McKillop, J. H., Blumgart, L. H., Wood, C. B., Fogelman, I., Furnival, C. M., Greig, W. R., Citrin, D. L.:
The prognostic and therapeutic implications of the positive bone scan in clinically early breast cancer.
Brit. J. Surg. 65, 649 - 652 (1978)

31.) Molino, A., Benini, F., Giorgetti, P. G., Capelli, M. C., Zamboni, M., Savarin, T., Basetto, A., Vettore, L., Marabini, A.:
Evaluation of the scintigraphic technique for detecting bone metastases in 100 breast cancer patients.
Tumori 65, 473 - 479 (1979)

32.) Mueller, C. B. Ames, F.:
Bilateral carcinoma of the breast: Frequency and mortality.
Canadian J. Surg. 21, 459 - 465 (1978)

33.) Nagel, G. A.:
Knochenmetastasen: Ausgewählte klinische Probleme.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 85, 278 - 288 (1979)

34.) Nagel, G.:
Diagnostische Maßnahmen bei Skelettmetastasen.
Dtsch. med. Wschr. 105, 710 - 711 (1980)

35.) Nomura, Y., Kondo, H., Yamagata, J., Kanda, K., Tekenaka, K., Maeda, T., Shiokawa, H.:
Evaluation of liver and bone scanning in patients with early breast cancer based on results obtained from more advanced cancer patients.
Europ. J. Cancer 14, 1129 - 1136 (1978)

36.) Robillard, J.:
L'exploration isotopique des métastases osseuses.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 57, 429 - 433 (1976)

37.) Sauer, R., Hartweg, H., Friedrich, R.:
Zur Diagnostik klinisch okkulter Skelettmetastasen bei Therapiebeginn des Mammakarzinoms.
Schweiz. med. Wschr. 104, 1942 - 1946 (1974)

38.) Sauer, R.:
Prätherapeutische Metastasendiagnostik beim Mammakarzinom.
Röntgenblätter 31, 405 - 411 (1978)

39.) Schmidt - Mathiesen, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Schattauer, Stuttgart - New York, 508 - 515 (1979)

40.) Smulders, J., Smets, W.:
Les métastases des carcinomes mammaires.
Fréquence des métastases hypophysaires.
Bull. Assoc. franc. p. l'étude du cancer 47,
434 - 456 (1960)

41.) Sutherland, C. G., Decker, H. F., Cilley,
E. I. L.:
Metastatic malignant lesions in bone.
Amer. J. Cancer 16, 1457 - 1488 (1932)

42.) Staley, C. J.:
Skeletal metastases in cancer of the breast.
Surg. Gynec. a. Obstet. 102, 683 - 688 (1956)

43.) Wahlers, B.:
Die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms.
Diss., Düsseldorf, (1971)

44.) Walther, H. E.:
Krebsmetastasen.
Schwabe, Basel (1948)

45.) Warren, S., Whitham, E. M.:
Studies on tumor metastasis.
Surg. Gynec. a. Obstet. 57, 81 - 85 (1933)

46.) Zinser, H. K.:
Mammakarzinom. Diagnose und Differential-
diagnose.
Thieme, Stuttgart, 68 - 81 (1972)

Herrn Professor Dr. R. M. Jungblut möchte ich für die Überlassung des Themas und die stetige sowie vor allem freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 31. 1o. 1956 wurde ich als Sohn der Eheleute Otto und Erna Bornschlegl, geb. Menger in Frankfurt am Main geboren.
Ich absolvierte 4 Jahre Volksschule, 2 Jahre Förderstufe, 1 Jahr Realschule und 6 Jahre Gymnasium. 1976 legte ich das Abitur an der Helmholtzschule in Frankfurt am Main ab und begann im gleichen Jahr das Studium der Medizin an der medizinischen Fakultät der Universität Saarbrücken in Homburg/Saar.
Seit dem Wintersemester 1978 studiere ich in Düsseldorf.

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen